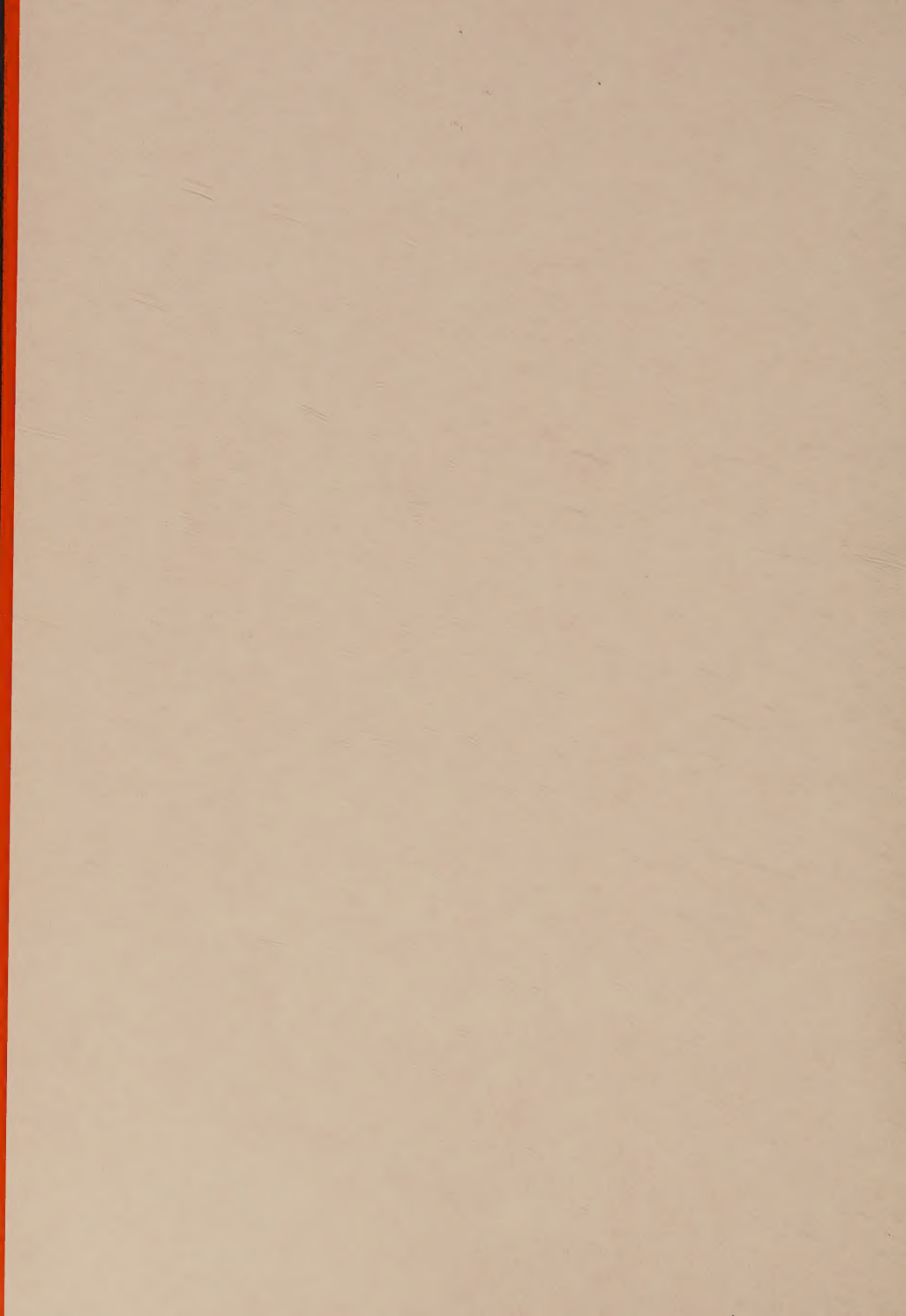


**BESTRAHLUNGSERGEBNISSE
ANGIOGRAPHISCH GESICHERTER
GLIOBLASTOME**

Heidrun Kurz

1975





Aus der Nervenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

BESTRAHLUNGSERGEBNISSE ANGIOGRAPHISCH GESICHERTER
GLIOBLASTOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Heidrun Kurz

aus

Engelthal

1975

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Decker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.12.1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG	3
I. Therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Glioblastoms	3
1. Chirurgische Maßnahmen	3
2. Strahlentherapeutische Maßnahmen	3
3. Chemotherapeutische Maßnahmen	4
4. Kombinationstherapie	4
II. Problemstellung	5
B. MATERIAL und METHODE	6
C. KLINISCHE DATEN der PATIENTEN	7
1. Geschlecht	7
2. Alter	7
3. Alter, getrennt nach Geschlecht	9
4. Lokalisation der Tumoren	11
5. Länge der Anamnese	12
6. Klinische Symptome	15
a) Erstersymptome	15
b) Alle Symptome vom Beginn der Er- krankung bis zur Aufnahme in die Klinik	16
c) Neurologische und psychiatrische Befunde	18

	Seite
d) Graduelle Einteilung des Gesamtzustandes der Patienten bei Aufnahme in die Klinik	19
7. Zusätzliche neurologische Erkrankungen	20
8. Therapie	20
ERGEBNISSE	21
1. Überlebenszeit	21
2. Überlebensqualität	21
3. Beziehungen folgender Faktoren zur Überlebenszeit	24
a) Geschlecht	24
b) Alter	26
c) Tumorlokalisation	28
d) Länge der Anamnese	30
e) Symptome	32
DISKUSSION	34
1. Prognose der Erkrankung des Glioblastoms	34
2. Geschlecht	36
3. Alter	37
4. Lokalisation der Tumoren	38
5. Länge der Anamnese	40
6. Klinische Symptome	40
7. Schlußfolgerung	41
ZUSAMMENFASSUNG	42
LITERATURVERZEICHNIS	44

EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

I. Therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Glioblastoms

Das Glioblastoma multiforme ist ein häufiger maligner Hirntumor, dessen Prognose trotz aller therapeutischer Maßnahmen infaust ist. Folgende Behandlungsmöglichkeiten stehen heute zur Verfügung:

1. Chirurgische Maßnahmen (14, 28, 52):

Sie hängen von der Lokalisation, der Ausdehnung des Tumors sowie vom Allgemeinzustand (Lebensalter, zusätzliche andere Erkrankungen) des Patienten ab.

- a) Biopsie: zur histologischen Sicherung der Diagnose.
- b) Subtemporale Dekompression: dadurch soll der erhöhte intracranielle Druck gesenkt und so eine Erleichterung der Hirndrucksymptome erreicht werden.
- c) Resektion: partiell, radikal oder eine Hemisphärektomie.

Eine radikale Operation ist beim Glioblastom aufgrund seines infiltrativen Wachstums in den meisten Fällen nicht durchzuführen, da schon makroskopisch die Abgrenzung des Tumors unmöglich ist.

2. Strahlentherapeutische Maßnahmen (5, 7, 8, 20, 56, 76, 91):

Das Glioblastom ist ein strahlenempfindlicher Tumor, bei dessen Bestrahlung die Toleranzgrenze des gesunden Hirn-

gewebes jedoch nicht überschritten werden darf (19, 39, 47, 53, 73, 89, 104, 110).

Folgende Strahlenqualitäten finden heute ihre Anwendung:

- a) Röntgenstrahlen (1, 27, 35, 60, 82, 83, 92)
- b) Protonen, Neutronen, Deuteronen, alpha-Teilchen, Mesone (8).
- c) Lokale Instillation von radioaktivem Material wie Cobalt 60, Cesium 137 oder Gold 189 (42, 62, 90, 98).

3. Chemotherapeutische Maßnahmen: (4, 66, 88, 94, 106)

Seit 1952 wurden die verschiedensten chemotherapeutischen Substanzen angewendet, z. B. Mithramycin (40, 78), Vincristin Sulfat (48, 49), BCNU (a,3-bis) (2-chloräthyl)-1-nitroharnstoff (3, 23, 68), Methotrexat (74), Bromuridin (BUdR) (85), Triäthylen Thiophosphoramid (thio-TEPA) (55), 5-Fluorouracil (5-FU) (32), Cytosin Arabinosid (50), und Warfarin (43).

4. Kombinationstherapie: (44, 67, 101)

In den meisten Fällen wird eine Kombination von Operation mit nachfolgender Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie durchgeführt. Aus diesem Grunde berichten die meisten Autoren über die Ergebnisse mit der Kombinationstherapie.

II. Problemstellung

In dieser Studie sollen die Ergebnisse der ausschließlichen Radiotherapie beim Glioblastom dargestellt werden, denn es gibt zahlreiche Statistiken über die alleinige chirurgische Therapie beim Glioblastom, jedoch nur wenige über die ausschließliche Radiotherapie (6, 22, 93). Die histologische Diagnose stand zum Zeitpunkt der Therapie nicht fest (s. u.).

Außer dem Resultat der Radiotherapie werden weitere Abhängigkeiten von einigen Faktoren diskutiert wie Alter, Geschlecht, Lokalisation des Tumors, Länge der Anamnese und klinische Symptome.

MATERIAL und METHODE

Unsere Untersuchung stützt sich auf 81 Patienten, bei denen zwischen 1953 und 1971 ein Glioblastom klinisch und angiographisch festgestellt wurde, und die anschließend in der Neuroradiologischen Abteilung der Universitäts-Nervenklinik in München bestrahlt wurden. Die Diagnose wurde also ausschließlich aufgrund klinischer und radiologischer Befunde angenommen. Nach den Literaturangaben ist auf diesem Wege die Diagnose mit 95 %iger Sicherheit zu stellen (10, 12, 25, 26, 31, 36, 79, 87, 100, 103). Bei 21 unserer 81 Patienten wurde die Diagnose durch eine Sektion bestätigt; eine Fehldiagnose ergab sich dabei in keinem einzigen Fall.

Patienten mit differentialdiagnostischen Problemen, wie fehlende angiographische Charakteristika des Glioblastoms, atypische angiographische Befunde, unsichere Abgrenzung gegenüber einer Metastase, blieben außer Acht.

Der Grund für eine ausschließliche Bestrahlungstherapie war - wie auch in der Literatur beschrieben (102) - der schlechte Allgemeinzustand, das Alter des Patienten oder die ungünstige Lokalisation des Tumors.

Um Auskunft über das weitere Schicksal der Patienten nach der Entlassung aus der Klinik zu erhalten, wurden die Einwohnermeldeämter angeschrieben. Aus den angegebenen Daten des Todes wurde eine Absterbekurve aufgestellt. Die Patienten wurden danach in verschiedene Gruppen aufgeteilt (s. u.) und einzelne Korrelationen zur Überlebenszeit berechnet.

KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN

(Vergleiche mit den Literaturangaben in der "Diskussion")

1. Geschlecht:

(siehe Tabelle 2)

Von unseren 81 Patienten waren 43 Männer (53 %) und 38 Frauen (47 %).

2. Alter der Patienten bei der Aufnahme in die Klinik:

(siehe Tabelle 1 und Abbildung 1)

Der größte Teil der Patienten (72 Patienten) war 45 - 65 Jahre alt, der jüngste 26, der älteste 69 Jahre.

Alter in Jahren	Zahl der Patienten	% der Gesamtheit
25 - 30	2	2
30 - 35	0	
35 - 40	1	1
40 - 45	6	7
45 - 50	16	20
50 - 55	12	15
55 - 60	14	17
60 - 65	24	30
65 - 70	6	7
Summe	81	

Tabelle 1: Altersverteilung der 81 Patienten bei der Aufnahme in die Klinik

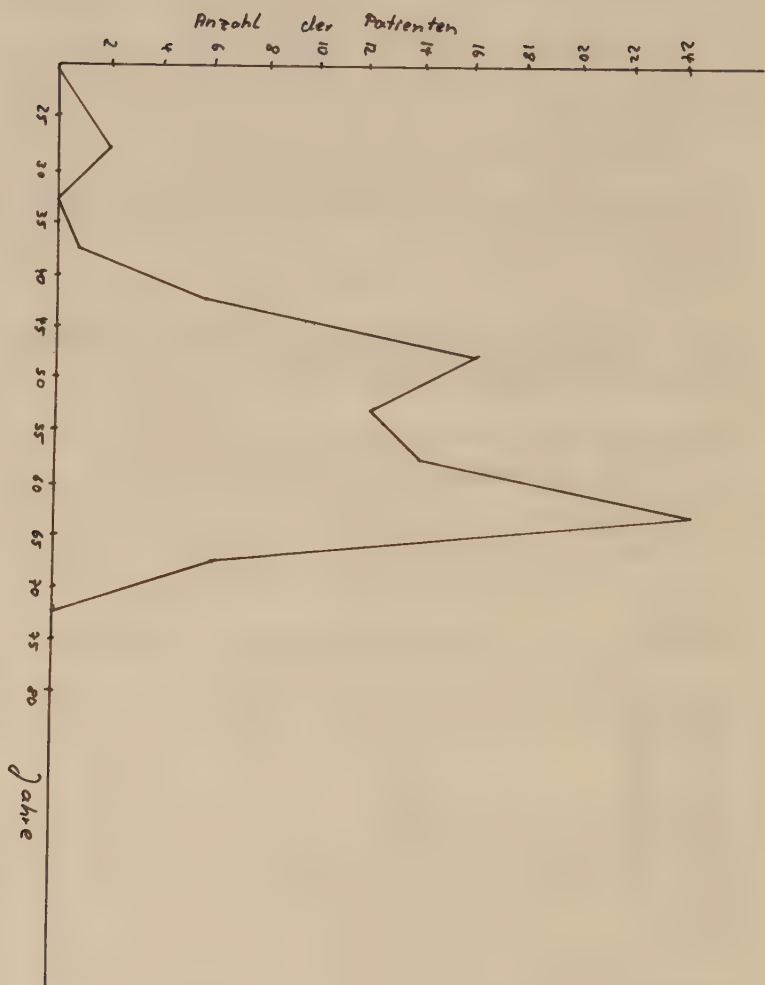


Abbildung 1: Altersverteilung aller Patienten

3. Alter der Patienten getrennt nach Geschlecht:

(siehe Tabelle 2 und Abbildung 2)

Von den 43 Männern waren 31 über 50 Jahre alt, von diesen 31 waren die Hälfte 60 - 65 Jahre. Von den 38 Frauen waren 24 über 50 Jahre alt; diese 24 verteilten sich fast gleichmäßig auf die Jahre zwischen 50 und 69. Dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant.

Alter in Jahre	Zahl der Patienten		% der Gesamtheit	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
25 - 30	2		5	
30 - 35				
35 - 40		1		3
40 - 45	3	3	7	8
45 - 50	7	9	16	24
50 - 55	6	6	14	16
55 - 60	8	6	19	16
60 - 65	15	9	35	24
65 - 70	2	4	5	13
Summe	43	38		

Tabelle 2: Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten

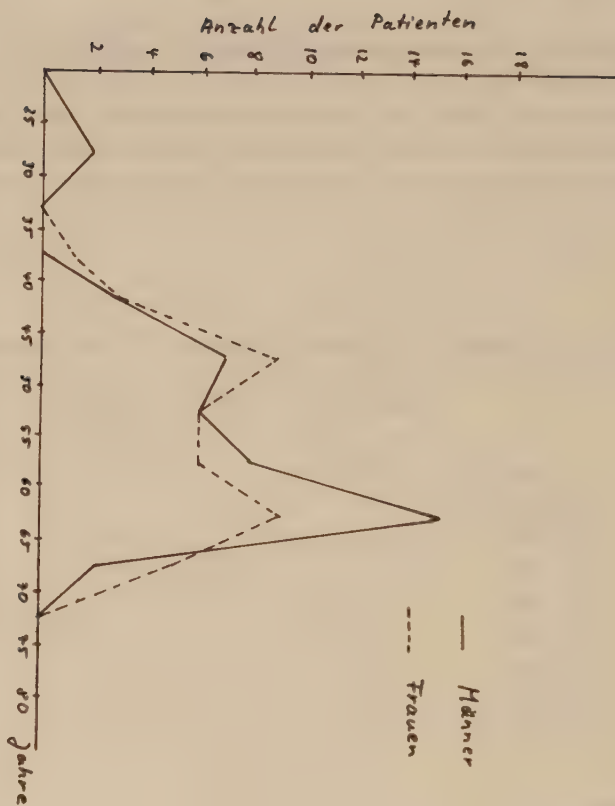


Abbildung 2: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht

4. Lokalisation der Tumoren:

(siehe Tabelle 3)

Bei 48 Patienten (59 %) lag der Tumor in der linken Großhirnhemisphäre. Der Temporallappen war am häufigsten betroffen (22 Patienten, 27 %), der Occipitallappen am seltensten (3 Patienten, 4 %). Bei 23 Patienten (28 %) beschränkte sich der Tumor nicht auf einen Hirnlappen.

Diese Lokalisationen wurden auchschließlich klinisch und angiographisch getroffen.

Bei der Sektion ergab sich bei 3 Patienten eine Tumorausdehnung in den Hypothalamus, ins Mittelhirn und ins Kleinhirn, die klinisch und angiographisch nicht erfaßt wurde. Sie wurden als temporal gelegene Tumoren angesehen. Bei einem weiteren Patienten wurde nach dem Angiogramm die Geschwulst im Frontallappen angenommen; nach dem Sektionsbefund konnte man jedoch annehmen, daß es sich dabei eher um die frontale Ausdehnung eines zunächst im Hirnstamm gelegenen Tumors handelte. Demnach wurde er in der Tabelle 3 unter "Hirnstamm" aufgeführt, obwohl auch die klinischen Gegebenheiten für einen frontalen Tumorsitz sprachen.

Lage des Tumors	Anzahl	links	Mitte	rechts
temporal	22	15		7
parietal	18	10		8
frontal	10	7		3
parieto-occipital	8	6		2
temporo-parietal	4	2		2
temporo-occipital	3	1		2
fronto-temporal	3	2		1
occipital	3	1		2
Balken	3	1	1	1
temporo-parieto-occipital	2	2		
fronto-temporo-occipital	2		1	1
fronto-parietal	1	1		
3. Ventrikel	1		1	
Hirnstamm	1		1	
Summe	81	48	4	29

Tabelle 3: Lokalisation der Tumoren

5. Länge der Anamnese:

(siehe Tabelle 4 und Abbildung 3)

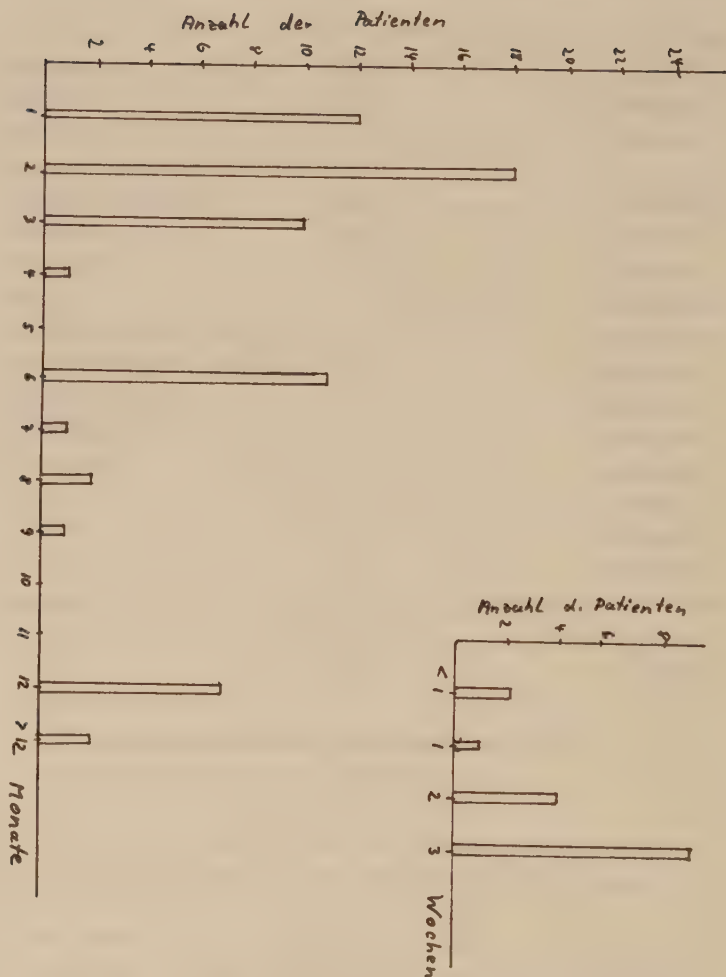
Wir verstanden darunter die Zeitspanne vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Aufnahme in die Klinik.

28 Patienten (36 %) hatten eine Anamnese bis zu 1 Monat, 2 Patienten nur von einigen Tagen und 2 weitere Patienten von mehr als 1 Jahr. (Stellungnahme siehe "Diskussion"). Die durchschnittliche Länge der Anamnese aller Patienten betrug $3,6 \pm 0,4$ Monate.

Länge der Anamnese	Zahl der Patienten	% der Gesamtheit
bis zu		
1 Woche	3	3
2 Wochen	4	5
3 Wochen	9	11
1 Monat	12	15
2 Monate	18	22
3 Monate	10	12
4 Monate	1	1
5 Monate	0	0
6 Monate	11	14
7 Monate	1	1
8 Monate	2	2
9 Monate	1	1
10 Monate	0	0
11 Monate	0	0
12 Monate	7	9
mehr als 12 Monate	2	2
Summe	81	

Tabelle 4: Länge der Anamnese der 81 Patienten

Abbildung 3: Länge der Anamnese aller Patienten



6. Klinische Symptome:

a) Erstsymptome (siehe Tabelle 5)

Wir verstanden darunter das vom Patienten als erste Manifestation seiner Krankheit bemerkte Symptom, das auch vom Standpunkt des Arztes dafür in Frage kam.

Die "Paresen" wurden ohne Rücksicht auf den Intensitätsgrad zusammengefaßt, von der Schwäche in einem Arm oder Bein bis zur kompletten Hemiplegie. Ebenso schließen die "organischen Psychosyndrome" alle psychischen Symptome ein, von der leichten Merkstörung bis zur erheblichen Hirnchwäche und den Persönlichkeitsveränderungen.

"Kopfschmerzen" wurden am häufigsten als erstes Anzeichen des Tumors bemerkt (27 Patienten, 33 %). Bei 1 Patienten begann die Krankheit apoplektiform mit einer Hemiparese und Aphasie.

Symptome	Zahl der Patienten	% der Gesamtheit
Kopfschmerzen	27	33
Paresen	16	20
Organisches Psychosyndrom	12	15
Schwindel	8	10
Apraxien	7	8
Anfälle	5	7
Übelkeit und Erbrechen	3	4
Sehstörungen	3	4
Summe	81	

Tabelle 5: Erstsymptome der 81 Patienten in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens.

- b) Alle Symptome ohne Rücksicht auf die Reihenfolge ihres Auftretens vom Beginn der Erkrankung bis zur Aufnahme in die Klinik:
(siehe Tabelle 6)

Innerhalb jeder dieser 3 Gruppen - Hirndrucksymptome, neurologische und psychische Symptome - wurde der einzelne Patient wiederholt gezählt.

"Kopfschmerzen" waren demnach das häufigste Hirndrucksymptom (47 Patienten, 58 %). Von den neurologischen Symptomen standen die sensiblen und motorischen Ausfälle an der Spitze (44 Patienten, 54 %). Bei den "Krämpfen" handelt es sich fünfmal um Epileptische und sechsmal um Jackson Anfälle.

Bei den psychischen Symptomen fanden sich am häufigsten Hirnschwächen mit oder ohne Wesensveränderung (22 Patienten, 23 %).

Symptome	Zahl der Patienten	% der Gesamtheit
Hirndrucksymptome		
Kopfschmerzen	47	58
Übelkeit und		
Erbrechen	28	35
Schwindel	21	26
Neurologische Symptome		
Paresen	44	54
Aphasien	22	27
andere Werkzeug-		
störungen	11	14
Hirnnervensymptome	9	11
Krämpfe	11	13
Psychische Symptome		
Hirnschwäche		
und/oder Wesens-		
veränderung	22	23
Merk- und Altge-		
dächtnisschwäche	13	16
Bewußtseinstrübung		
bis Bewußtlosigkeit	5	6

Tabelle 6: Alle Symptome ohne Rücksicht auf die Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens vom Beginn der Erkrankung bis zur Aufnahme in die Klinik.

- c) Neurologische und psychiatrische Befunde bei der Aufnahme in die Klinik:
(siehe Tabelle 7)

Auch bei dieser Aufstellung wurde der einzelne Patient wiederholt gezählt. Bei der Mehrzahl der Patienten (58 Patienten, 72 %) bestand ein organisches Psychosyndrom; dabei wurde nicht zwischen Hirnschwäche, Merk- und Altgedächtnisschwäche und Bewußtseinstrübungen differenziert.

Fast gleich häufig fanden sich verschieden schwere motorische und sensible Ausfälle (54 Patienten, 66 %). 33 Patienten (41 %) zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte Stauungspapille. Ein Patient wurde bewußtlos in die Klinik gebracht.

Aufnahmebefund	Zahl der Patienten	% der Gesamtheit
Organisches Psychosyndrom	58	72
Motorische und sensible Ausfälle	54	66
Stauungspapille	33	41
Motorische und sensible Aphasien	30	37
Parästhesien	11	14
Hemianopsie	7	9
Ataxie	5	6
Bewußtlosigkeit	1	1

Tabelle 7: Neurologische und psychische Befunde der 81 Patienten in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens.

d) Graduelle Einteilung des Gesamtzustandes der Patienten hinsichtlich der Schwere ihrer Ausfälle:
(siehe Tabelle 8)

Wir teilten die Patienten nach der Schwere der Krankheitszeichen - entsprechend den Literaturangaben (30, 80) - in 4 Gruppen ein.

Gruppe 1: Leichte Kopfschmerzen, leichte Merkstörungen, zentrale Fazialisschwäche oder andere nur befundmäßig erfaßbare, im praktischen Leben aber kaum in Erscheinung tretenden Symptome.

Gruppe 2: Stärkere Hirndrucksymptome, psychiatrische Veränderungen aber ohne Bewußtlosigkeit, Sehverschlechterung durch eine Stauungspapille, Paresen eines Armes oder Beines.

Gruppe 3: Schwere psychische Ausfälle, die ein selbständiges Leben unmöglich machen, Bewußtseintrübungen, Sehstörungen mit Störung der Bewegung im Raum, Halbseitenparesen, Pflegebedürftigkeit.

Gruppe 4: So schwere psychische Veränderungen, daß eine Kommunikation unmöglich ist, Bewußtlosigkeit.

Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	
Zahl der Patienten	%	Zahl der Patienten	%	Zahl der Patienten	%	Zahl der Patienten	%
4	5	44	54	28	35	5	6

Tabelle 8: Anzahl der 81 Patienten in den Gruppen 1 - 4, gemäß der Schwere ihrer Ausfälle.

7. Besonderheiten

Ein Patient litt an einem seit 15 Jahren bekannten Morbus Recklinghausen, ein anderer Patient war vor 20 Jahren an einem spinalen Meningeom operiert worden. Das Vorkommen von Glioblastomen mit histologisch verschiedenen intracraniellen Tumoren wurde in der Literatur immer wieder beschrieben (15, 58, 59, 70, 86, 95)

8. Therapie

Die Bestrahlung erfolgte bei 80 Patienten mit dem Pendelgerät nach "Kohler" unter Anwendung konventioneller Röntgenstrahlen (35, 45). Ein Patient erhielt Stehfelder (9).

Nach einer Probebestrahlung mit jeweils der Hälfte der beabsichtigten Tagesdosis wurden tägliche Dosen von 230 r in einem Zeitraum von 20 - 25 Tagen verabreicht. Die Höhe der gesamten Herddosis betrug 4000 - 5000 r.

ERGEBNISSE

1. Überlebenszeit

(siehe Tabelle 9 und Abbildung 4)

Wir verstanden darunter die Zeitspanne vom Beginn der Bestrahlung bis zum Tode. 22 Patienten (28 %) starben bereits vor Abschluß der Bestrahlung, 2 weitere innerhalb der ersten Woche danach. Diese 24 Patienten blieben bei der Berechnung der Überlebenszeit außer Acht.

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug $4 \pm 0,42$ Monate. Die kürzeste Überlebenszeit war also mindestens 1 Woche, die längste 11 Monate. Geht man von den 81 Patienten aus, so verkürzt sich die Überlebenszeit auf $2,8 \pm 0,95$ Monate.

Überlebenszeit	Anzahl der Patienten	%
bis 2 Wochen	9	
3 Wochen	3	
1 Monat	5	51
2 Monate	5	
3 Monate	8	
4 Monate	5	
5 Monate	3	25
6 Monate	7	
7 Monate	2	
8 Monate	3	14
9 Monate	3	
10 Monate	2	3
11 Monate	2	
Summe	57	

Tabelle 9: Überlebenszeit der 57 Patienten, die mindestens 1 Woche nach Abschluß der Bestrahlung lebten.

% Angaben sind wegen der kleinen Zahlen nur für größere Zeitabstände verwertbar.

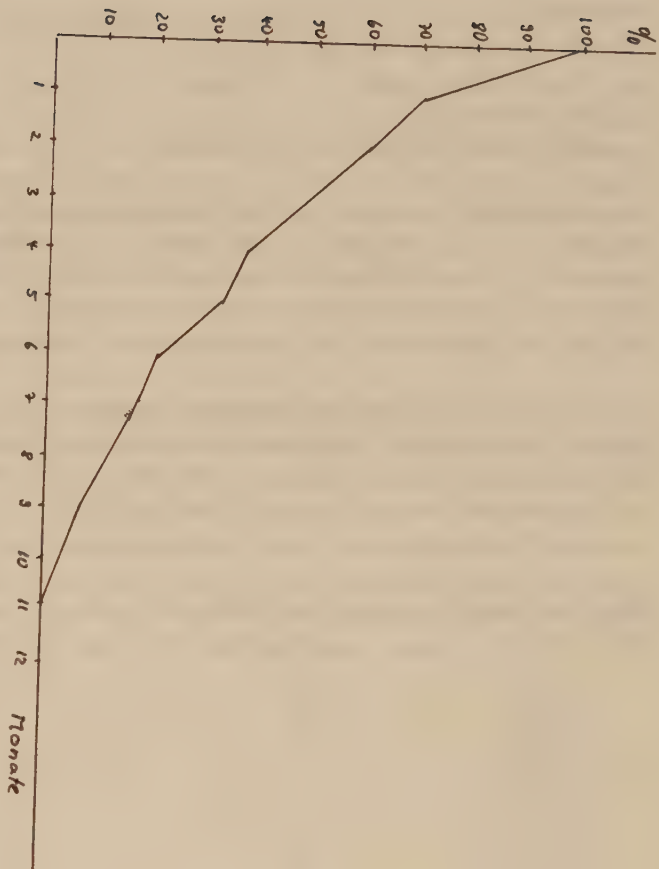


Abbildung 4: Überlebenszeiten der 52 Patienten, die mindestens 1 Woche nach Abschluß der Bestrahlung lebten

2. Überlebensqualität

(siehe Tabelle 10)

Nach der Bestrahlung teilten wir die Patienten gemäß der Schwere der Ausfälle in 4 Gruppen ein (Gruppeneinteilung siehe bei "Material und Methode"). Danach verglichen wir die einzelnen Gruppen vor und nach der Bestrahlung.

Eine Besserung des Gesamtbefundes zeigte sich bei 26 Patienten (32 %), eine Verschlechterung bei 36 Patienten (44 %); 19 Patienten (23 %) zeigten keine Änderung des Befundes.

	Anzahl d. Patienten	Besserung d. Gesamtbefundes	d. keine Änderung	Verschlechterung des Gesamtbefundes
Gruppe 1	4	1	1	2
Gruppe 2	44	12	7	25
Gruppe 3	28	12	8	8
Gruppe 4	5	1	3	1
Summe	81	26	19	36
%		32	23	44

Tabelle 10: Überlebensqualität der 81 Patienten

3. Beziehungen einiger Faktoren zur Überlebenszeit

Wir untersuchten den Einfluß des Geschlechts, des Alters, der Lokalisation des Tumors, der Länge der Anamnese und bestimmter Symptome auf die Länge der Überlebenszeit. Dabei sind alle 81 Patienten zusammengefaßt. Die Interpretation der Befunde erfolgt im Abschnitt "Diskussion".

a) Geschlecht

(siehe Tabelle 11 und Abbildung 5)

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Männer betrug $3,6 \pm 0,4$ Monate, die der Frauen $2,5 \pm 0,4$ Monate. Der Unterschied war nicht signifikant.

Überlebenszeit	Männer	Frauen
bis zu		
1 Monat	19	19
2 Monate	4	1
3 Monate	3	8
4 Monate	1	4
5 Monate	4	0
6 Monate	4	2
7 Monate	1	1
8 Monate	0	3
9 Monate	3	0
10 Monate	2	0
11 Monate	2	0
Summe	43	38

Tabelle 11: Überlebenszeiten der männlichen und weiblichen Patienten

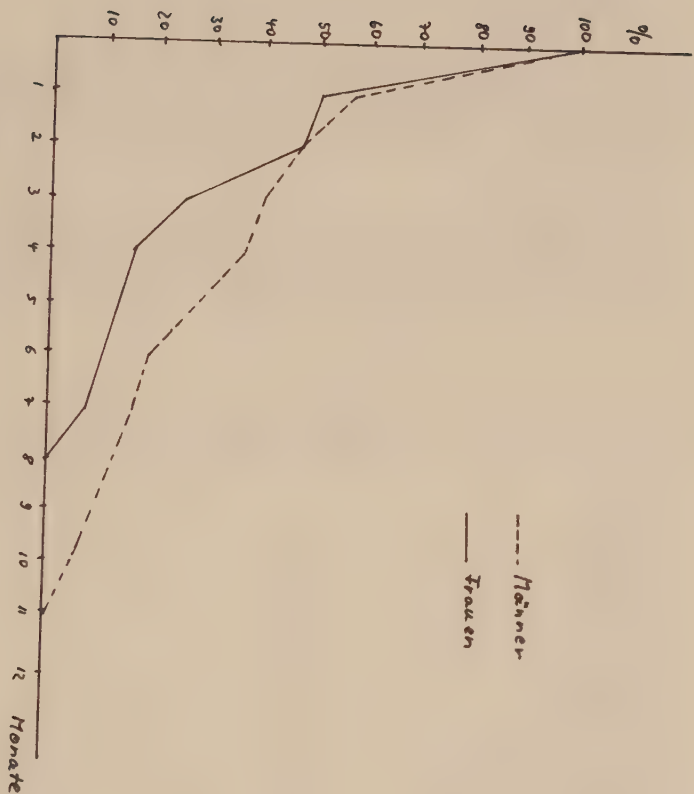


Abbildung 5: Überlebenszeiten aller Pat. in Abhängigkeit vom Geschlecht

b) Alter

(siehe Tabelle 12 und Abbildung 6)

Wegen der kleinen Zahlen wurden die Patienten nur in zwei Altersgruppen eingeteilt, Patienten bis und über 50 Jahre. Wir verglichen nun die Überlebenszeiten dieser zwei Gruppen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Jüngeren betrug $3,3 \pm 0,58$ Monate, die der Älteren $3,1 \pm 0,44$ Monate. Auch dieses Ergebnis war nicht signifikant unterschiedlich.

Überlebenszeit	Alter 25 - 49 Jahre	Alter 50 - 69 Jahre
bis zu		
1 Monat	9	27
2 Monate	2	3
3 Monate	6	5
4 Monate	1	4
5 Monate	0	5
6 Monate	3	4
7 Monate	1	1
8 Monate	2	1
9 Monate	0	3
10 Monate	0	2
11 Monate	1	1
Summe	25	56

Tabelle 12: Überlebenszeiten zweier Altersgruppen (25 - 49 Jahre und 50 - 69 Jahre).

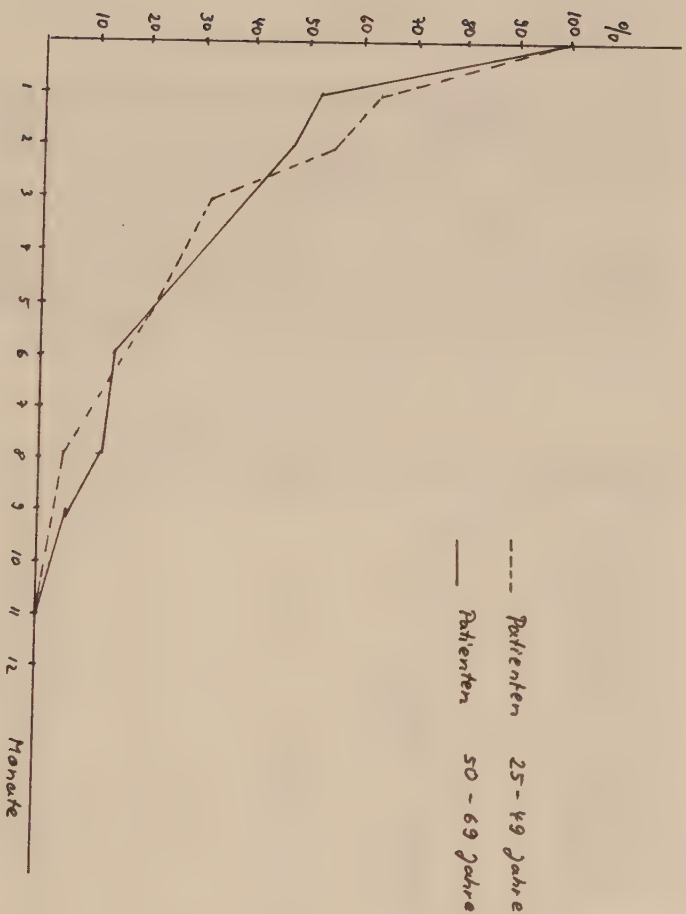


Abbildung 6: Überlebenseiten aller Pat. in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

c) Lokalisation des Tumors
(siehe Tabelle 13 und Abbildung 7)

Die temporal gelegenen Tumoren hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von $3,4 \pm 0,64$ Monaten, die parietalen von $3,6 \pm 0,85$ Monaten, und die frontalen von $2,6 \pm 0,58$ Monaten. Kein Patient mit occipital gelegenen Tumor lebte länger als 1 Monat. Die durchschnittliche Überlebenszeit der sich auf mehrere Hirnlappen ausbreitenden Tumoren betrug $2,8 \pm 0,64$ Monate. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten waren nicht signifikant.

Lokalisation des Tumors				
Überlebenszeit	temporal	parietal	frontal	mehrere Lappen
bis zu				
1 Monat	9	8	4	13
2 Monate	0	1	2	1
3 Monate	5	1	1	3
4 Monate	3	0	2	0
5 Monate	0	1	1	2
6 Monate	3	2	1	2
7 Monate	0	1	0	0
8 Monate	1	0	0	2
9 Monate	1	2	0	0
10 Monate	0	1	0	1
11 Monate	1	0	0	0
Summe	23	17	11	24

Tabelle 13: Überlebenszeiten nach der Lokalisation des Tumors.

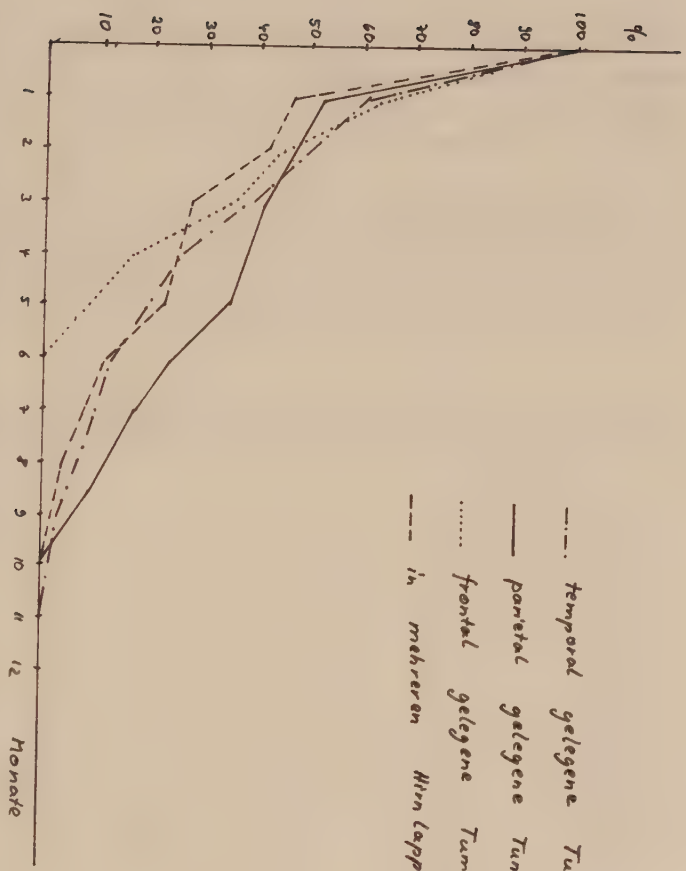


Abbildung 9: Überlebenszeiten aller Pat. in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

d) Länge der Anamnese

(siehe Tabelle 14 und Abbildung 8)

Wir teilten die Patienten in 4 Gruppen ein:

Gruppe I: Länge der Anamnese weniger als 1 Monat

Gruppe II: Länge der Anamnese 1 - 3 Monate

Gruppe III: Länge der Anamnese 4 - 6 Monate

Gruppe IV: Länge der Anamnese mehr als 6 Monate.

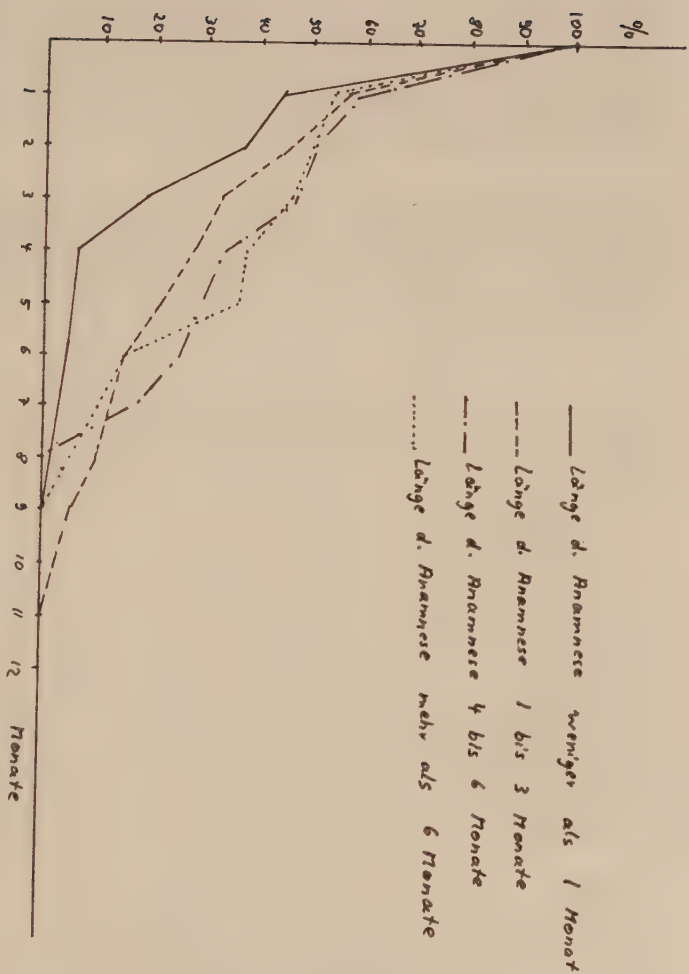
Die durchschnittliche Überlebenszeit der Gruppe I betrug $2,2 \pm 0,6$ Monate, die der Gruppe II $3,1 \pm 0,5$ Monate, die der Gruppe III $3,7 \pm 0,84$ Monate und die der Gruppe IV $3,6 \pm 0,93$ Monate. Die Überlebenszeiten dieser 4 Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

	Überlebenszeit Anamnese weniger 1 Monat als	Anamnese 1-3 Monate	Anamnese 4-6 Monate	Anamnese mehr als 6 Monate
--	--	------------------------	------------------------	----------------------------------

bis zu

1 Monat	8	18	5	6
2 Monate	1	4	0	0
3 Monate	3	5	2	1
4 Monate	2	2	1	0
5 Monate	0	3	0	1
6 Monate	0	3	2	3
7 Monate	0	0	1	0
8 Monate	0	1	2	0
9 Monate	1	0	0	2
10 Monate	0	2	0	0
11 Monate	0	2	0	0
Summe	15	40	13	13

Tabelle 14: Überlebenszeiten nach der Länge der Anamnese.



e) Symptome

(siehe Tabelle 15 und Abbildung 9)

PENMAN (72) und GOWERS (30) geben als die Kardinalsymptome des Glioblastoms Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Krämpfe an. Da es sich dabei im wesentlichen um die Hirndrucksymptome handelt, haben wir nur die Patienten mit und ohne Krämpfe gegenübergestellt.

Die Patienten ohne Krämpfe hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von $2,7 \pm 0,5$ Monaten, die mit Krämpfen von $3,6 \pm 0,85$ Monaten. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Überlebenszeit	Patient. ohne Krämpfe	Patient. mit Krämpfen
bis 1 Monat	35	3
2 Monate	4	0
3 Monate	12	3
4 Monate	5	0
5 Monate	3	1
6 Monate	4	2
7 Monate	1	0
8 Monate	2	1
9 Monate	2	0
10 Monate	0	1
11 Monate	2	0
Summe	70	11

Tabelle 15: Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Krämpfe.

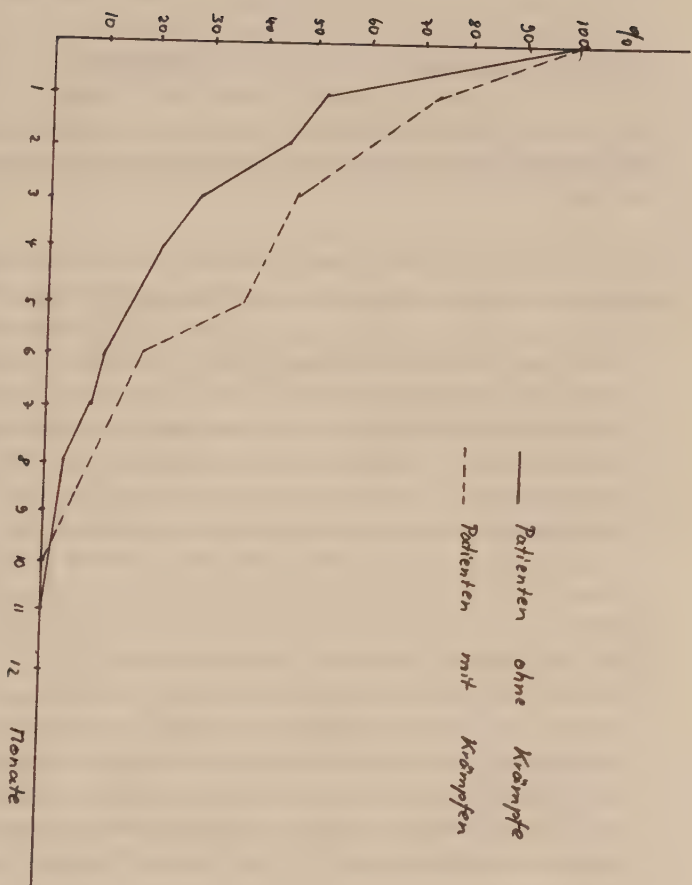


Abbildung 3: Überlebenszeiten aller Patienten in Abhängigkeit von

epileptischen Anfällen

DISKUSSION

1. Prognose der Erkrankung des Glioblastoms

Nach PENMAN (72) und TAVERAS (99) wird die Prognose des Glioblastoms durch folgende therapeutische Maßnahmen bestimmt:

- a) Ohne jede therapeutische Maßnahme führt das Glioblastom innerhalb von 3 Monaten ab Klärung der Diagnose zum Tode.
- b) Bei einer Biopsie starben 98 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten.
- c) Bei einer Biopsie mit anschließender Bestrahlung lebten 34 % der Patienten bis zu 3 Monaten, 65 % bis zu 6 Monaten.
- d) Nach einer Dekompression mit anschließender Bestrahlung waren nach 4 Monaten noch 95 % der Patienten am Leben.
- f) Bei einer partiellen Resektion des Tumors starben 80 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten.
- g) Folgte der partiellen Resektion eine Bestrahlung, lebten nach 6 Monaten noch 86 % der Patienten.
- h) Nach einer radikalen Resektion des Tumors starben 65 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten.
- i) Nach einer radikalen Resektion mit anschließender Bestrahlung lebten noch 95 % der Patienten nach 6 Monaten.

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen anderer Autoren überein (14, 17, 23, 37, 56, 63, 80).

Allerdings kann man eine bloße Probeexzision nicht als eine therapeutische Maßnahme ansehen. Die Indikation zur jeweiligen Art der Behandlung hängt wohl entscheidend von anderen Faktoren ab (Alter, Allgemeinzustand usw.). Allgemein geht also in die prognostisch wesentliche Wahl der Therapie eine Reihe solcher Umstände ein; die Prognose dürfte also nicht allein von der Therapie bestimmt sein.

Die Prognose scheint nach den oben zitierten Autoren umso günstiger zu sein, je radikaler operiert wird. Eine Nachbestrahlung könnte sie noch verbessern. Daraus könnte man schließen, daß die Strahlentherapie beim Glioblastom einen sehr günstigen, das Leben verlängernden Effekt hat. Die Ergebnisse nach einer ausschließlichen Bestrahlung, d. h. auch ohne eine histologische Sicherung der Diagnose zeigen jedoch keineswegs eine besondere klinische Wirksamkeit. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach dieser Behandlung beträgt bei unserem Patienten - wie auch in der Literatur (22, 75, 93) - nur 3 - 5 Monate.

Dabei muß man berücksichtigen, daß die meisten Patienten mit einer ausschließlichen Bestrahlungstherapie von den Neurochirurgen als inoperabel erklärt wurden und der Allgemeinzustand dieser Patienten dementsprechend schlecht war. (siehe bei "Material und Methode" Tabelle 8). Einige Radiologen (z. B. 72) sind deshalb der Meinung, daß die Tumoren, die nach Lokalisation und Ausdehnung die besten Operationserfolge bieten, ebenso gut auf eine ausschließliche Bestrahlung ansprechen.

Wenn auch die Bestrahlung allein die durchschnittliche Überlebenszeit nicht wesentlich gegenüber nichtbehandel-

ten Patienten verlängert, so erreicht sie doch bei einigen Patienten eine palliative Erleichterung der Symptome (6, 20) (siehe Tabelle 10).

Über die in der Literatur (4, 66, 88, 94) beschriebenen Erfolge mit der Chemotherapie läßt sich anhand unserer Patienten keine Aussage machen. Nur einer unserer Patienten wurde zusätzlich zur Bestrahlung mit Endoxan behandelt; er lebte 9 Monate nach Abschluß der Bestrahlung und seine Symptome hatten sich gebessert.

Keiner der folgenden von uns überprüften Faktoren (Geschlecht, Alter, Lokalisation des Tumors, Länge der Anamnese, bestimmte klinische Symptome) ließ eine prognostisch signifikante Aussage zu.

2. Geschlecht

WHITE (105) beschreibt für alle Hirntumoren eine größere Häufigkeit bei Männern als bei Frauen. Auch BAKER (2), BUSCH (11), DAVIDHOFF (16) FRANKEL (23), HESSER (34) und JELSMA (38) fanden einen höheren Prozentsatz Männer als Frauen. NETSKY (63), PENMAN (72) und ZÜLCH (111) stellten ein Überwiegen der Männer in einem Verhältnis von 2 : 1 fest. PENMAN (72) untersuchte den Prozentsatz von Männern und Frauen bei der Aufnahme in die Neurochirurgische Klinik. Von seinen Patienten mußten die Männer zwar im Durchschnitt länger auf eine Aufnahme warten, ob dies aber gerade die Männer mit Gliomen waren, konnte PENMAN nicht beantworten.

FRANKEL (23) versuchte den Einfluß der weiblichen Geschlechtshormone auf die Geschlechtsverteilung beim Glioblastom zu klären. Eine signifikante Korrelation ergab sich aber dabei nicht. Auch in unserem Patientengut war ein Überwiegen der Männer festzustellen (43 Männer und 38 Frauen).

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, ob das Geschlecht der Patienten einen Einfluß auf die Erkrankung hat.

Während ROTH (80), STAGE (96) und DAVIS (17) bei den Frauen längere Überlebenszeiten fanden, konnte NETSKY (63), PENMAN (72) und TAVERAS (99) keinen Unterschied feststellen.

In unserem Untersuchungsgut konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Frauen und der der Männer feststellen.

3. Alter

PENMAN (72) und verschiedene andere Autoren (16, 17, 21, 23, 24, 34, 38, 63, 65, 80, 96, 99) untersuchten die Häufigkeit des Glioblastoms in verschiedenen Altersgruppen. Dabei fanden sie die größte Häufigkeit zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Im Kindesalter kommt das Glioblastom dagegen sehr selten vor. Wir konnten allerdings auch keinen Bericht über einen mehr als 80jährigen Patienten mit einem Glioblastom finden. MOERSCH (61) versuchte dies mit größeren Schwierigkeiten in der Diagnosestellung zu erklären.

Hat das Alter des Patienten auf den Verlauf der Krankheit einen Einfluß? PENMAN (72) schreibt, "je älter ein Patient ist, desto schneller wird er durch den Hirntumor getötet". Viele Autoren (17, 38, 63) fanden damit übereinstimmend längere Überlebenszeiten bei den jüngeren Patienten.

BUSCH (11) und SVIEN (97) erklärten dies damit, daß die histologisch benigneren Formen bei den jüngeren, die histologisch maligneren Formen bei den älteren Patienten vorkommen.

Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in der Länge der Überlebenszeit in unseren zwei Altersgruppen feststellen (siehe Tabelle 12).

4. Lokalisation der Tumoren

Nach Literaturangaben (41, 59, 72, 112) ist das Glioblastom bei Erwachsenen häufiger supratentoriell, bei Kindern häufiger infratentoriell gelegen. Nach PENMAN (72) erkrankt die linke Hemisphäre im Verhältnis 4 : 3 häufiger als die rechte. Nach seiner Hypothese soll die dominante Hemisphäre für Neoplasmen anfälliger sein.

ROTH (80), STAGE (96) und TAVERAS (99) berichten allerdings von einem höheren Prozentsatz an Glioblastomen in der rechten Hemisphäre.

Nach den meisten Statistiken ist die häufigste Lokalisation des Glioblastoms im Frontallappen, die seltenste im Occipitallappen.

PENFIELD (71), forderte die Lokalisation des Tumors auf das Volumen des einzelnen Hirnlappens zu beziehen. So gesehen ist am häufigsten der Temporallappen betroffen. Tabelle 16 zeigt die von uns gefundenen Lokalisationen mit und ohne Korrektur mit dem von PENFIELD angegebenen "Volumenfaktor". Der Temporallappen war nach wie vor am häufigsten erkrankt, der Frontallappen dagegen rückte durch die Korrektur an die letzte Stelle.

Lokalisation	occipital	parietal	frontal	temporal
Volumenfaktor	1	3,4	3,5	2,4
Anzahl der Patienten	3	18	10	22
Häufig- keit in %	nicht korrigiert	4	22	12
	korrigiert	4	6	3,4
				11

Tabelle 16: Häufigkeit der Glioblastome in jedem Lappen mit und ohne Korrektur mit dem Volumenfaktor.

In der Literatur wird im allgemeinen der Frontallappen als prognostisch günstigste Lokalisation des Tumors angesehen (17, 72, 77, 80). In unserer Untersuchungsreihe konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Immer wieder wird in der Literatur (z. B. 59) von dem Auftreten multipler Glioblastome berichtet. Auch bei einem unserer Patienten wurden bei der Autopsie multiple Glioblastome gefunden.

Können Glioblastome metastasieren? Intracraniell metastasieren die Glioblastome entlang der Liquorbahnen und der Leptomeningen (59, 84, 112). Die in der Literatur beschriebenen extracraniellen Metastasen (13, 18, 33, 46, 51, 64, 81, 84, 107, 108) sind nach neuerer Anschauung keine Glioblastome sondern Gliosarkome. Einer unserer Patienten hatte - ausgehend vom Primärtumor im Hirnstamm - Metastasen in den Seitenventrikeln (Autopsiebefund).

5. Länge der Anamnese

Typisch für das Glioblastom ist eine sehr kurze Anamnese von durchschnittlich 3 Monaten (23, 72). Tumoren mit einer Vorgeschichte von einem Jahr und länger werden allgemein als maligne entartete Astrozytome und Oligodendrogliome angesehen (37, 38, 72, 99). Einer unserer Patienten mit einem Astrozytom Grad 3 (Sektionsdiagnose) hatte eine 12 monatige Anamnese und eine 9 monatige Überlebenszeit. Diese maligne entarteten Astrozytome scheinen im allgemeinen aber keine bessere Prognose als die "primären" Glioblastome zu haben (72, 80). STAGE (96) fand sogar ein umgekehrtes Verhalten der Länge der Anamnese zur Länge der Überlebenszeit. Die Überlebenszeiten unserer Patienten mit langer Anamnese (mehr als 6 Monate) unterschieden sich nicht signifikant von denen mit kurzer Vorgeschichte (weniger als 1 Monat).

6. Klinische Symptome

GOWERS (30) beschrieb die Symptome, die auf einen Hirntumor schließen lassen als Kopfschmerzen, Erbrechen und Stauungspapille, also die sogenannten Hirndrucksymptome. PENMAN (72) bezeichnete sie und Krämpfe als die "Kardinalsymptome der Gliome". Davon seien Kopfschmerzen am häufigsten zu finden. 47 unserer 81 Patienten gaben Kopfschmerzen als eines ihrer Symptome an, bei 27 Patienten waren sie sogar das erste Anzeichen des Tumors.

Während Kopfschmerzen nicht als ein prognostisches Zeichen zu bewerten sind, so ist die Prognose bei den fokalen Krämpfen als Erstsymptom im allgemeinen günstiger (54,

57, 63, 71, 72, 80, 96).NETSKY (63) berichtet von einem Patienten, der 5 Jahre lang fokale motorische Krämpfe hatte. Bei der Operation fand man ein Glioblastom, das reseziert und bestrahlt wurde. Erst 14 Jahre später starb er. Die Autopsie bestätigte die operative Diagnose: Glioblastoma multiforme. Man wird dabei wohl ein maligne entartetes Oligodendrogliom erwägen müssen. Unsere 11 Patienten mit Krämpfen hatten keine signifikant längere Überlebenszeit als die Patienten ohne Krämpfe.

7. Schlußfolgerung

Weder chirurgische noch radiotherapeutische Maßnahmen verlängern die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit Glioblastomen entscheidend. Bei vielen Patienten wird aber eine vorübergehende Besserung der Symptome erreicht. Große Hoffnungen werden auf die seit 1952 eingeführte Chemotherapie gesetzt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Ergebnisse mit der ausschließlichen Röntgenbestrahlung von 81 Patienten mit klinisch und angiographisch diagnostizierten Glioblastomen berichtet. Die Patienten wurden nach Geschlecht, Alter, Lokalisation des Tumors, Länge der Anamnese, verschiedenen Symptomen und zusätzlichen neurologischen Erkrankungen analysiert. Daraus folgt:

1. Männer erkrankten häufiger (43 Patienten, 53 %) als Frauen (38 Patienten, 47 %).
2. Das Maximum der Erkrankungshäufigkeit lag im 6. Lebensjahrzehnt.
3. Der Temporallappen war am häufigsten (22 Patienten, 27 %), der Occipitallappen am seltensten betroffen (3 Patienten, 4 %). Nach Berücksichtigung der Volumina der einzelnen Hirnlappen erkrankte der Stirnlappen am seltensten.
4. Die durchschnittliche Länge der Anamnese betrug $3,6 \pm 0,4$ Monate.
5. Das häufigste Initialsymptom war der Kopfschmerz (27 Patienten, 33 %).
6. Ein Morbus Recklinghausen und ein früher operiertes spinales Meningeom wurden zusätzlich beobachtet.

Die Bestrahlung erfolgte mit dem Pendelgerät nach "Kohler" unter Anwendung konventioneller Röntgenstrahlen. Ein Patient erhielt Stehfelder.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der 57 Patienten, die mindestens eine Woche nach Abschluß der Bestrahlung lebten, betrug $4 \pm 0,42$ Monate. 22 Patienten starben vor Abschluß der Bestrahlung, 2 weitere einige Tage danach.

Geht man von allen 81 Patienten aus, so verkürzte sich die durchschnittliche Überlebenszeit auf $2,8 \pm 0,95$ Monate. Eine Besserung des Gesamtbefundes zeigte sich bei 26 Patienten, eine Verschlechterung bei 36 Patienten; 19 Patienten zeigten keine Änderung.

Das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation des Tumors, die Länge der Anamnese sowie bestimmte Symptome waren ohne erkennbare prognostische Bedeutung. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit festgestellt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARNOLD A., BAILEY P., HARVEY R. A., HAAS L. L.
Application of betatron to treatment of brain tumors.
Southern Med. J. 48, 63 - 67, 1955
2. BAKER A. B.
Intracranial tumors: a study of 467 histologically
verified cuses.
Minn. Med. 23, 696 - 703, 1940
3. BARKER M., HOSHINO T., GURCAY O., WILSON C. B.,
NIELSEN S. L., DOWNIE R.
Development of an animal brain tumor model and its
response to therapy with 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-
nitrosourea.
Cancer Research 33, 976 - 986, 1973
4. BATZDORF U.
Chemotherapy of glioblastoma multiforme: an appraisal.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 31, 164 - 176, 1966
5. BECLERE A.
Die Strahlentherapie der Hirntumoren.
Strahlenther. 31, 42 - 85, 1929
6. BENDER M. B., ELIZANT T.
The non-surgical management of brain tumor.
Trans.Am.Neurol.Ass. 87, 20 - 24, 1962
7. BLOOR R. J., TEMPLETON A. W., QUICK R. S.
Radiation therapy in treatment of intracranial tumors.
Am.J.Roentgenol. Rad.Therapy and Nuclear Med. 87.
463 - 472, 1962
8. BOUCHARD D. J.
Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous
system.
Philadelphia, Lea and Feibinger, 1966
9. BUCHTALA V., GERLACH J.
Ergebnisse der Stehfeldbestrahlung bei Hirntumoren.
Strahlenther. 104, 82 - 90, 1957
10. BUCY P. C., CINIC S.
Value of radio-active brain scans in the diagnosis of
brain tumors as compared with other methods.
Acta neurochirurg. (Wien) 13, 113 - 132, 1965

11. BUSCH E., CHRISTENSEN E.
The three types of glioblastoma.
J. Neurosurg. 21, 200 - 220, 1964
12. CRONQVIST S.
Angiography and cerebral blood flow in malignant glioma.
Acta radiol. (Stockh.) Ther.Phys.Biol. 8, 78 - 85, 1969
13. CROSS K. R., COOPER T. J.
Intracranial neoplasms with extracranial metastases.
Report of two cases.
J.Neuropath.expt.Neurol. II, 200 - 208, 1952
14. CUSHING H.
Intracranial tumors. Notes upon a series of two thousands verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto.
Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1932
15. CUSHING H., EISENHARDT L.
Meningeomas, their classifications, regional behavior, life history, and surgical end results.
Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1938
16. DAVIDOFF L. M.
A thirteen year follow-up study of a series of cases of verified tumors of the brain.
Arch.NeurolPsychiat., Chicago, 44, 1246 - 1261, 1940
17. DAVIS L., MATIN J., PADBERG F., ANDERSON R. K.
A study of 182 patients with verified astrocytoma, astroblastoma and oligodendroglioma of the brain.
J.Neurosurg. 7, 299 - 312, 1950
18. DEWART L., THIRTY S., BETZ E.H.
Un cas de gliome cerebral avec metastases hepatiques.
Ann.Anat.path. 3, 447 - 453, 1958
19. DIHLMANN W.
Zur Morphologie, Theorie und Problematik der Strahlenschäden im ZNS.
Strahlenther. 112, 567 - 586, 1960
20. DU MESNIL DE ROCHEMENT
Lehrbuch der Strahlenheilkunde. Behandlung mit Röntgenstrahlen und radioactiven Substanzen.
Stuttgart, Enke-Verlag, 1958

21. ELVIDGE A., PENFIELD D. W., CONE W.
The gliomas of the central nervous system: a study
of two hundred and ten verified cases.
Res.Publ.Ass.nerv ment.Dis. 16, 107 - 181, 1937
22. FIX J.
An evaluation of the radiotherapeutic management of
intracranial glial tumors without prior surgery.
Am.J.Roentgenol. 96, 130 - 136, 1966
23. FRANKEL S. A., GERMAN W. J.
Glioblastoma multiforme. Review of 219 cases with re-
gard to natural history, pathology, diagnostic methods,
and treatment.
J. Neurosurg. 15, 489 - 503, 1958
24. FRENCH J. D., WEST P. M., VON AMERONGEN F. K., MAGOUN
H. W.
Effects of intracarotid administration of nitrogen
mustard on normal brain and brain tumors.
J.Neurosurg. 9, 378 - 389, 1952
25. FRIEDMANN G.
Der Beitrag der Neuroradiologie zur Diagnostik der
Hirntumoren.
Med.Welt 82, 1014 - 1019, 1962
26. FROHBERG H. D., EFFLER K.
Wert der Carotisangiographie für die Kobaltbestrahlung
von Hirntumoren.
Radiobiol.Radiother. (Berlin) 7, 405 - 414, 1966
27. GERHARDT P., SCHWARNBONI G.
Ergebnisse der Hochvoltbestrahlung bei gleichzeitiger
medikamentöser Behandlung in Gegenüberstellung zur
konventionellen Strahlentherapie.
Strahlenther.Sonderbd. 62, 62 - 67, 1966
28. GRANT F. C.
A study of the results of surgical treatment in 2326
consecutive patients with brain tumors.
J.Neurosurg. 13, 479 - 485, 1956
29. GOREE J. A.
Angiographic hypervascularity and survival in gliobla-
stoma multiforme.
Am.J.Roentgenol. 86, 640 - 643, 1961
30. GOWERS W.
Lectures on the diagnosis of diseases of the brain.
1st edition, London, J. and A. Churchill, 246

31. GUEVENER M. A.
Clinical radiological and EEG findings in brain tumors.
A post mortem-study of 105 cases.
Acta med. turc. 2, 201 - 218, 1965
32. HELSPER J. T., DEMOSS E. V.
Regional intra-arterial infusion of 5-fluorouracil for
cancer.
Surgery, St. Louis 56, 340 - 348, 1964
33. HENSCHEN F.
Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und
Histologie. Nervensystem.
W. Scholz (Ed.), Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg,
1955, Vol. 13
34. HESSER F. H.
Clinical manifestations of glioblastoma multiforme:
a review of fifty cases.
N.C.med.J. 9, 179 - 186, 1948
35. HIRSCHAUER A.
Ergebnisse mit der Pendelbestrahlung bei Hirnrumoren.
Strahlenther. 87, 209 - 212, 1958
36. HODGES F. J.
Reliability of brain tumor localization by roentgen
methods.
Am.J.Roentgenolog. 71, 624 - 631, 1954
37. JELSMA R., BUCY P. C.
Glioblastoma multiforme. Its treatment and some factors
effecting survival.
Arch.Neurol. 20, 161 - 171, 1969
38. JELSMA R., BUCY P. C.
The treatment of glioblastoma multiforme of the brain.
J.Neurosurg. 27, 388 - 400, 1967
39. KALBFLEISCH H. H.
Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach inten-
siver Röntgenbestrahlung des Kopfes.
Strahlenther. 76, 584 - 595, 1947
40. KENNEDY B. J., BROWN J. H., YARBRO J. W.
Mithramycin (NSC-24559) therapy for primary gliobla-
stomas.
Cancer Chemo.Rep. 48, 59 - 63, 1965

41. KERNOHAN J. W., SAYRE G. P.
Atlas of tumor pathology.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
1952, Sect.X, Fasc.35
42. KERR F. W. L., SCHWARTZ H. G., SEAMAN W. B.
Experimental effects of radioactive colloidal gold
in subarachnoid space; clinical application in
treating brain tumor.
Arch.Surg. 69, 694 - 706, 1954
43. KIRSCH W. M., SCHULZ D., VAN BUSKIRK J. J., YOUNG H. E.
Effects of sodium warfarin and other carcinostatic
agents on malignant cells: a study of drug synergy.
J.Med. 5, 69 - 82, 1974
44. KLAR E.
Zur Behandlung der kombinierten chirurgisch-radiolo-
gischen Behandlung beim Glioblastoma multiforme.
Acta neurochir., Suppl. 6, 165 - 171, 1959
45. KOHLER A.
Klinische Erfahrungen mit der Pendelbestrahlung von
Geschwülsten.
Strahlenther. 81, 315 - 324, 1950
46. LABITZKE H. G.
Glioblastoma multiforme with remote extracranial meta-
stases.
Arch.Pathol. 73, 223 - 229, 1962
47. LAMPE E. J.
Radiation tolerance of the central nervous system.
Progr.Radiat.Ther. I, 224 - 236, 1958
48. LASSMAN L. P., PEARCE G. W., GANG J.
The sensitivity of malignant tumours to vincristine
sulfate.
Excerpta med.int.cong.series. 19, 748 - 751, 1965
49. LASSMAN L. P., PEARCE G. W., GANG J.
Sensitivity of intracranial gliomas to vincristine
sulfate.
Lancet. I, 296 - 297, 1965
50. LE PAGE G. A., WHITE S. C.
Scheduling of arabinosylcyosine and 6-thioguanine
therapy.
Cancer Research 33, 946 - 949, 1973

51. LEY A., CAMPILLO D., OLIVERAS C.
Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme.
J.Neurosurg. 18, 313 - 330, 1961
52. LEY A., LEY A. Jr., GUITART J. M., OLIVERAS C.
Surgical management of intracranial gliomas.
J.Neurosurg. 19, 365 - 374, 1962
53. LINDGEN M.
On tolerance of brain tissue and sensitivity of brain
tumors to irradiation.
Acta Radiol., Suppl. 170, 1 - 73, 1958
54. LIST C. F.
Epilepsy attacks in cases of glioma of the cerebral
hemispher relation to the location and histologic
type of the glioma.
Arch.Neurol.Psychiat., Chicago 35, 323 - 350, 1936
55. LLEWELLYN R. C., CREECH O. Jr.
Perfusions for cerebral tumors.
The biology and treatment of intracranial tumors.
W.S.Fields and P.C.Sharkey, Editors, Charles C. Thomas,
Pub. 1962
56. LÖHR H. H., VIETEN H.
Die Strahlenbehandlung raumbeengender intracranieller
Prozesse.
Handbuch der Neurochir. Bd. 4/4, Springer-Verlag,
Berlin-Göttigen-Heidelberg, 1967
57. LUND M.
Epilepsy in association with intracranial tumour.
Acta psychiat., Kbh., Suppl 81, 149 - 153, 1952
58. MADONICK M. J., SHAPIRO J. H., TORACK R. M.
Multiple diverse primary brain tumors.
Neurology II 430 - 436, 1961
59. MINCKLER J.
Pathology of the nervous system. Vol. 2
Jeff Minckler, Ed., McGraw-Hill, 1971
60. MITCHELL J. S.
Studies in Radiotherapeutics.
Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press.
212 - 221, 1960

61. MOERSCH F. P., CRAIG W. McK., KERNOHAN J. W.
Tumors of the brain in aged persons.
Arch.Neurol.Psychiat., Chicago 45, 235 - 245, 1941
62. MUNDIGNER F., NÖTZEL H., RIECHERT T.
Erfahrungen mit der lokalisierten Bestrahlung von
malignen Hirngeschwülsten mit Radio-Isotopen.
Acta neurochir., Suppl. 6, 171 - 183, 1959
63. NETSKY M. G., AUGUST B., FOWLER W.
The longevity of patients with glioblastoma multiforme.
J.Neurosurg. 7, 261 - 269, 1950
64. NIFOFOSYAN G., de la PAVA S., PICKREN J. W.
Brain tumor with extracranial metastases. Report of
two cases.
Arch.Neurol. 6, 300 - 306, 1962
65. OLIVECRONA H.
Die Gliome der Großhirnhemisphären.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 128, 1 - 44, 1932
66. OMMAYA A. K.
A new approach to the treatment of inoperable brain
tumors.
Med.Ann.D.C. 34, 455 - 458, 1965
67. OTT J., RICHTER H. H.
Erfahrungen und Ergebnisse bei kombiniert radio-
zytostatische Behandlung operierter Glioblastome.
Radiobiol.Radiother.(Berlin) 7, 739 - 742, 1966
68. OWENS G.
Progress in neurological surgery.
H. Kravenbühl, P. E. Maspes, W. H. Sweet (Eds.),
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1965,
Vol. 1, 190 - 201
69. PARKINSON D., CRAIG W. McK., KERNOHAN J. W.
Tumors of the occipital lobe.
J.Neurosurg. 7, 555 - 565, 1950
70. PEARCE J.
The central nervous system pathology in multiple
neurofibromatosis.
Neurology 17, 691 - 707, 1967
71. PENFIELD W., ERICKSON T. C., TARLOV J.
Relation of intracranial tumors and symptomatic
epilepsy.
Arch.Neurol.Psychiat., Chicago 44, 300 - 315, 1940

72. PENMAN J., SMITH M. C.
Intracranial gliomata.
Lonson, Her Majesty's Stationery Office, 1954
73. PENNYBACKER J., RUSSELL D. S.
Necrosis of the brain due to radiation therapy;
clinical and pathological observations.
J.Neurol., Neurosurg.Psychiat., II, 183-198, 1948
74. PERESE D. M., DAY C. E., CHARDACK W. M.
Chemotherapy of brain tumors by intra-arterial infusion.
J.Neurosurg. 19, 215 - 219, 1962
75. POOL J. L., KAMRIN R. P.
Progress in neurological surgery.
H.Krayenbühl, P. E. Maspes, W. H. Sweet (Eds.),
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1965,
Vol. 1, 258 - 262
76. PSENNER L., WACHTLER F.
Radiotherapie der Erkrankungen des Nervensystems.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1960
77. RAMSEY R. G., BRAND W. N.
Radiotherapy of glioblastoma multiforme.
J.Neurosurg. 39, 197 - 202, 1973
78. RANSOHOFF J., MARTIN B. F., MEDREK T. J., HARRIS M. N.,
COLOMP F. M., WHRIGHT J. C.
Preliminary clinical study of mithramycin (NSC-24559)
in primary tumors of the central nervous system.
Cancer Chemo.Rep.No. 49, 51 - 57, 1965
79. RAUSCH F., SCHIEFER W.
Indirekte Röntgen-Kinematographie der Hirngefäße.
Angiographische Untersuchungen mit der Odelca-Spiegel-
Kamera im Mittelformat.
Fortschr. Röntgenstr. 84, 88 - 99, 1956
80. ROTH J. G., ELVIDGE A. R.
Glioblastoma multiforme: a clinical survey.
J.Neurosurg. 17. 736 - 750, 1960
81. RUBINSTEIN L. J.
Development of extracranial metastasis from a malignant
astrocytoma in the absence of previous craniotomy.
Case report.
J.Neurosurg. 26, 542 - 547, 1967

82. RÜSKEN W.
Therapeutische Beeinflussung gliomatöser Hirngeschwülste durch Röntgenbestrahlung.
Strahlenther. 67, 205 - 218, 1940
83. RUSS U.
Ergebnisse der konventionellen Strahlenbehandlung der Glioblastome.
Strahlenther. 135, 136 - 142, 1968
84. RUSSELL D. S., RUBINSTEIN L. J.
Pathology of tumors of the nervous system.
Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, 1959
85. SANO K., HOSHINO T., NAGAI M.
Radiationsensitization of brain tumor cells with a thymidine analogue (bromuridine).
J.Neurosurg. 28, 530 - 538, 1968
86. SATODATE R., NIITSU K., ABE M., OTSUKA T.
An autopsy revealing von Recklinghausen's disease with multiple glioblastomas of the spinal cord, malformation of the central canal of the spinal cord and polyposis of the colon.
Brain Nerve 15, 687 - 691, 1963
87. SCATLIFF J. H.
Vascular structure of glioblastomas.
Am.J.Roentgenol. 105, 795 - 805, 1969
88. SCHAPIRO W. R., AUSMAN J. J.
The chemotherapy of brain tumors: a clinical and experimental review.
Recent advances in neurology. F. A. Davis Company, Philadelphia H 6 chapt. 4, 150 - 235, 1969
89. SCHOLZ W.
Über die Empfindlichkeit des Gehirns für Röntgen- und Radiumstrahlen.
Klin.Wschr. 14, 189 - 195, 1935
90. SCHÜTZ J., BRANDS T., SCHACHINGER P.
Kobalt-60-Teletherapie bei Hirntumoren.
Strahlenther. 141, 367 - 374, 1971
91. SGALITZER M.
Technik und Dosierung der Röntgenbestrahlung bei intrakraniellen Erkrankungen.
Strahlenther. 53, 3 - 25, 1935

92. SGALITZER M.
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen-
wirkung bei Hirntumoren.
Strahlenther. 22, 701 - 708, 1926
93. SHELINE G. E., PHILLIPS T. L., BOLDREY E.
The therapy of unbiopsed brain tumors.
Am.J.Roentgenol. 93, 664 - 670, 1965
94. SIMON G.
Chemotherapie der malignen Hirngeschwülste.
Handbuch der Neurochirurgie Bd. 4/4. Teil, Springer-
Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1967
95. SLOOFF J. L., KERNOHAN J. W., MacCARTY C. S.
Primary intra-medullary tumors of the spinal cord
and filum terminale.
W. B. Saunders Co., Philadelphia-London, 1964
96. STAGE W. S., STEIN J. J.
Treatment of malignant astrocytomas.
Am.J.Roentgenol. 1, 7 - 18, 1974
97. SVIEN H. J., MABON R. F., KERNOHAN J. W., ADSON A. W.
Symposium on a new and symplified concept of gliomas.
Mayo Clin.Proc. 24, 53 - 75, 1949
98. TALAIRACH J., RUGGIERO G., ABOULKER J., DAVID M.
New method of treatment of inoperable brain tumor
by stereotaxic implantation of radioactive gold.
Preliminary report.
Brit.J.Radiol. 28, 62 - 74, 1955
99. TAVERAS J. M., THOMPSON H. G. Jr., POOL J. L.
Should we treat glioblastoma mulitforme?
A study of survival in 425 cases.
Am.J.Roentgenol. 87, 473 - 479, 1967
100. TAVERAS J. M., WOOD E. H.
Diagnostic Neuroradiology.
Baltimore 1964
The Williams and Wilkons Company
101. TICE G. M., IRVING N. W.
Roentgen therapy supplementing surgery in the treat-
ment of gliomas.
J.Neurosurg. 7, 509 - 520, 1950

102. TÖNNIS W.
Grenzen der Operabilität als Indikation zur Strahlentherapie.
Strahlenther., Sonderbd. 52, 21 - 63, 1962
103. TÖNNIS W.
Diagnostik der intracraniellen Geschwülste.
Handbuch der Neurochirurgie Bd. 4/3,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962
104. WACHOWSKI T. J., CHENAULT H.
Degenerative effects of large doses of roentgen rays on the human brain.
Radiology 45, 227 - 246, 1945
105. WHITE W. H.
One hundred cases of cerebral tumor, with reference to cause, operative treatment, mode of death and general symptoms.
Guy's Hosp.Rep. 43, 117 - 142, 1886
106. WILSON C. B., HOSHINO T.
Current trends in the chemotherapy of brain tumors with special reference to glioblastomas.
J. Neurosurg. 31, 589 - 603, 1969
107. WISIOŁ E. S., HANDLER S., FRENCH L. A.
Extracranial metastases of glioblastoma multiforme.
J. Neurosurg. 19, 186 - 194, 1962
108. WOLF A., COWEN D., STEWART W. B.
Glioblastoma with extraneural metastasis by way of a ventriculopleural anastomosis.
Trans.Am.neurol.Ass. 80, 140 - 142, 1954
109. ZEMAN W.
Die Toleranzdosis bei der Röntgentiefentherapie.
Strahlenther. 81, 549 - 556, 1950
110. ZÜLCH K. J.
Morphologische Veränderung an Geschwülsten nach Bestrahlung und Schädigungsmöglichkeiten am normalen Gehirn.
Strahlenther., Sonderbd. 52, 47 - 58, 1962

111. ZÜLCH K. J.
Das Glioblastom morphologisch und biologisch gesehen.
Acta Neurochirurg., Suppl. 6, 2 - 31, 1959
112. ZÜLCH K. J., CHRISTENSEN E.
Patholoigsche Anatomie der raumbeengenden intra-
craniellen Prozesse.
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 3
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956

LEBENS LAUF

Am 26. 3. 1950 wurde ich in Engelthal/Hersbruck als Tochter des Dr. Ernst Kurz, Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde und seiner Frau Gertrud Kurz, geb. Kindl geboren.

Ab 1956 besuchte ich für 4 Jahre die Volksschule in Gemünden/Main.

1959 zogen wir nach Kempten/Allgäu, wo ich ab 1960 das neusprachliche Hildegardis-Gymnasium besuchte.

Im Jahre 1969, nach bestandenenem Abitur, begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München mit dem Studium der Tiermedizin. Nach bestandenenem Vorphysikum wechselte ich 1970 auf das Studium der Humanmedizin. 1972 bestand ich das Physikum.

Während meines klinischen Studiums famulierte ich je einen Monat in der Neuroradiologischen Abteilung der Nervenklник der Universität München und der Chirurgischen Universitätsklinik München, außerdem zwei Monate in der 2. Medizinischen Abteilung des Schwabinger Krankenhauses in München.

1974 ging ich für 4 Monate nach Denver/USA, wo ich an der University of Colorado 3 Monate in der Herzchirurgie und 1 Monat in der Neurochirurgie famulierte.

Im Sommersemester 1972 begann ich mit der Anfertigung der Dissertation bei Prof. Dr. K. Decker an der Nervenklник der Universität München, die ich im Sommersemester 1975 fertigstellte.

Am 30. Juli 1975 bestand ich das Staatsexamen an der Universität in München.

Seit 1. 9. 1975 bin ich in der Chirurgischen Universitätsklinik München als Medizinalassistentin tätig.

München, den 16. 10. 1975

